BULLETIN du MUSÉUM NATIONAL d'HISTOIRE NATURELLE

PUBLICATION BIMESTRIELLE

sciences physico-chimiques

18

N° 509 NOVEMBRE-DÉCEMBRE 1977

BULLETIN
du
MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

57, rue Cuvier, 75005 Paris

Directeur : Pr M. Vachon.

Comité directeur : Prs J. Dorst, C. Lévi et R. Laffitte.

Conseillers scientifiques : Dr M.-L. Bauchot et Dr N. Hallé.

Rédacteur : Mme P. Dupérier.

Le *Bulletin du Muséum national d'Histoire naturelle*, revue bimestrielle, paraît depuis 1895 et public des travaux originaux relatifs aux diverses branches de la Science.

Les tomes 1 à 34 (1895-1928), constituant la 1re série, et les tomes 1 à 42 (1929-1970), constituant la 2e série, étaient formés de fascicules regroupant des articles divers.

A partir de 1971, le *Bulletin* 3e série est divisé en six sections (Zoologie — Botanique — Sciences de la Terre — Sciences de l'Homme — Sciences physico-chimiques — Écologie générale) et les articles paraissent, en principe, par fascicules séparés.

S'adresser :

— pour les **échanges**, à la Bibliothèque centrale du Muséum national d'Histoire naturelle, 38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, 75005 Paris (C.C.P., Paris 9062-62) ;

— pour les **abonnements** et les **achats au numéro**, à la Librairie du Muséum, 36, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, 75005 Paris (C.C.P., Paris 17591-12 — Crédit Lyonnais, agence Y-425) ;

— pour tout ce qui concerne la **rédaction**, au Secrétariat du *Bulletin*, 57, rue Cuvier, 75005 Paris.

Abonnements pour l'année 1977

Abonnement général : France, 530 F ; Étranger, 580 F.
Zoologie : France, 410 F ; Étranger, 450 F.
Sciences de la Terre : France, 110 F ; Étranger, 120 F.
Botanique : France, 80 F ; Étranger, 90 F.
Écologie générale : France, 70 F ; Étranger, 80 F.
Sciences physico-chimiques : France, 25 F ; Étranger, 30 F.

International Standard Serial Number (ISSN) : 0027-4070.

BULLETIN DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
3e série, nº 509, novembre-décembre 1977, Sciences physico-chimiques 18

Synthèse du système dihétérocyclique [2] Benzopyrano (4,3-b) [1] benzopyranone-7 (5H) à partir d'un précurseur flavonique

par Michèle MEYER-DAYAN et Darius MOLHO *

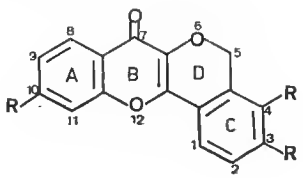
Résumé. — La réduction sélective du groupement carboxylique en 2′ de la carboxy-2′ flavanone *6* nécessite la protection de la fonction cétonique en position 4 par un groupement dioxolane. Le composé *7* ainsi obtenu est ensuite réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Après traitement par l'acide sulfurique, on obtient l'hydroxyméthyl-2′ flavanone *8*. Celle-ci est oxydée en 3 par le nitrite d'isoamyle en solution dans l'acide chlorhydrique. Le flavonol-3 intermédiaire n'est pas isolé, il se cyclise directement pour donner le produit attendu : la [2] benzopyrano (4,3-b) [1] benzopyranone-7 (5H) *1*.

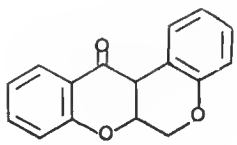
Abstract. - Selective reduction of the 2′-carboxylic group in the flavanone carboxylic acid *6* requires protection of the carbonyl group at position 4 through a dioxolane group. The derivate *7* on subsequent lithium tetrahydroaluminate (1-) hydride reduction and treatment with sulfuric acid affords the 2′-hydroxy-methyl flavanone *8*. The latter is oxidized in position 3 by isoamyl nitrite in HCl. The intermediate flavon-3-ol is not isolated. Cyclisation of this presumed compound produces the expected [2] benzopyrano (4-3b) [1] benzopyran 7 (5H)-one *1*.

Le double hétérocycle [2] benzopyrano (4,3-b) [1] benzopyranone-7 (5H) *1* est isomère du système hétérocyclique des roténoïdes *2*. En effet, *1a* possède une structure flavonique et *2* une structure isoflavonique.

C'est un flavonoïde dont les noyaux B et C sont reliés par un enchaînement $-OCH_2-$. [1]

A ce système se rattachent diverses substances naturelles produites par les Légumineuses, comme la mopanine *1a* (**1**), la crombéone *3a* (**2**), la guarabine *3b* et l'isoguarabine *3c* (**3**) et la mopanone *3d* (**4**)...



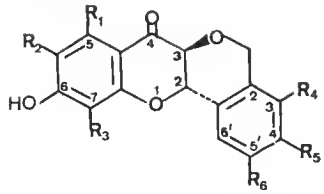


1 R = H
1a R = OH

2

* *Laboratoire de Chimie appliquée aux Corps organisés, Muséum national d'Histoire naturelle 63, rue Buffon, 75005 Paris.*

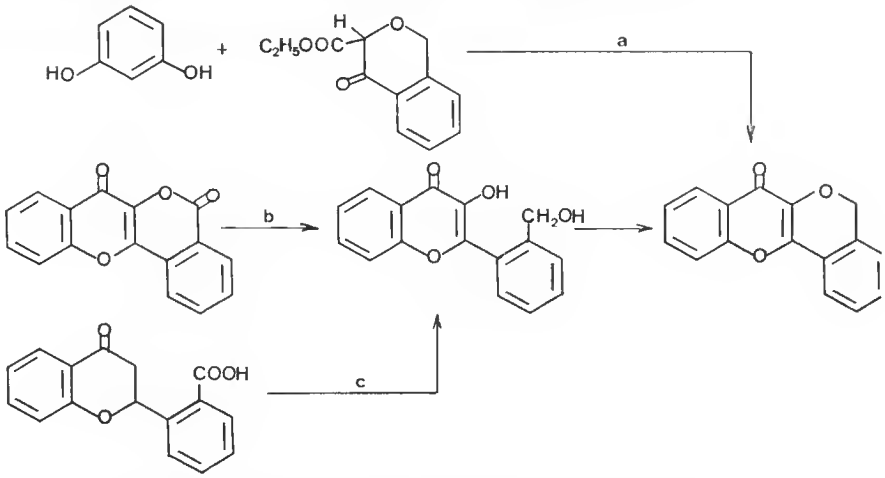
1. Pour simplifier, nous utiliserons la nomenclature et la numérotation des flavonoïdes. Ce double, hétérocycle s'appellera oxyméthano-3,2′ flavone.



	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
3a	OH	H	H	H	OH	OH
3b	H	H	OCH_3	OH	H	OH
3c	H	OCH_3	H	OH	H	OH
3d	H	H	H	OH	OH	H

Lors de nos recherches pour réaliser la synthèse de la mopanine naturelle *1a*, nous avons mis au point plusieurs méthodes pour obtenir le système bihétérocyclique *1* non substitué sur les noyaux A et C (**5**, **6**, **7**).

Nous avons montré dans les mémoires précédents deux voies d'approche différentes pour ce système (voies (a) et (b)). Nous décrivons ici une troisième méthode, qui consiste à former le cycle D à partir d'un composé flavonique (voie (c)).



A ce type d'approche se rattache la cyclisation photochimique de la quercétine ou penta-O-méthylflavonol-3, qui réalise la cyclisation du groupement méthoxyle en position 3 sur la position 2′ (**8**) : mais ce procédé ne s'applique pas à tous les méthoxy-3 flavonols différemment substitués (**9**, **10**).

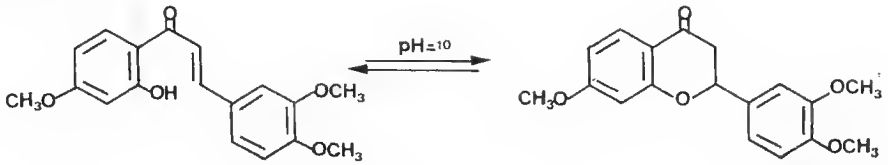
Nous avons réalisé l'enchaînement $-OCH_2-$ en 3,2′ à partir d'un dérivé flavonique portant un groupement hydroxyméthyle en position 2′.

Une des préparations possibles de ce composé consistait à réduire sélectivement une carboxy-2′ flavanone. L'oxydation du carbone en position 3, suivie d'une cyclodéshydratation, pouvait conduire au système cherché.

1. Préparation de la carboxy-2′ flavanone

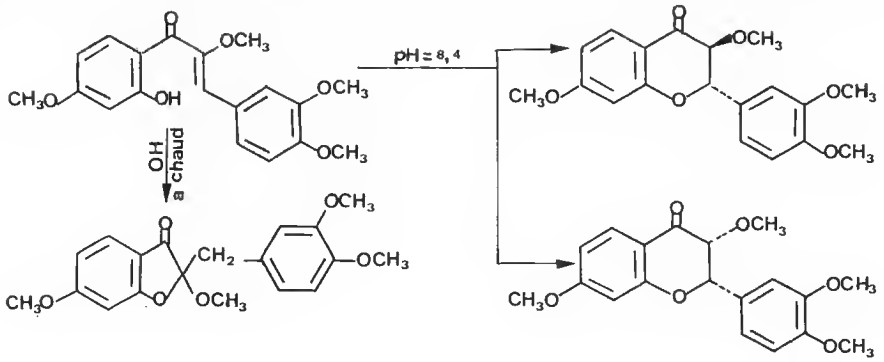
La condensation entre une *ortho*-hydroxyacétophénone et un aldéhyde benzoïque en milieu alcalin conduit à une chalcone si l'on opère à froid (**11**) ; Neu constate qu'il se forme toujours, en plus de la chalcone, une faible quantité de flavanone (**12**). Quelques auteurs ont obtenu des flavanones par cette méthode, mais en élevant la température (**13**a, b, c).

Il est connu que les *o*-hydroxychalcones sont en équilibre avec les flavanones (**14**). Cet équilibre se déplace vers la formation des flavanones selon les conditions d'alcalinité et de température.



Il en est de même pour les *o*-hydroxy α-méthoxychalcones qui, en milieu faiblement basique et à froid, conduisent à des méthoxy-3 flavanones. C'est ainsi que la tétra-O-méthylfustine (mélange *cis-trans*) a été préparée (**15**).

Par contre, cette réaction effectuée à chaud permet la cyclisation des *o*-hydroxy α-méthoxy, non plus en flavanones, mais en méthoxy-3 benzyl-2 coumaranones (**16**).

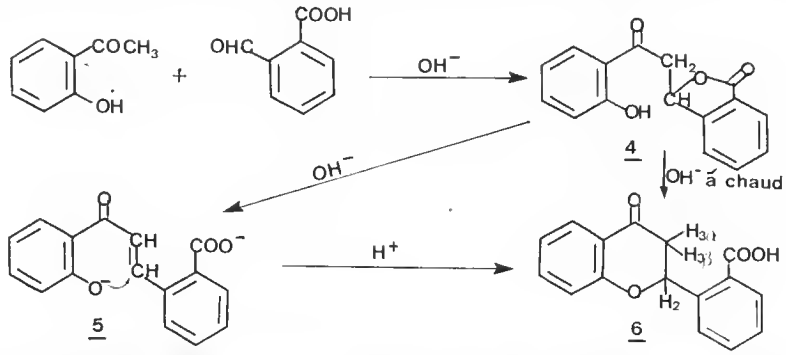


Tétra-O-méthylfustine

La condensation alcaline d'une *ortho*-hydroxyacétophénone et de l'acide formyl-2 benzoïque à froid conduit au phénacyl-3 phtalide *4*, comme l'ont décrit Venturella et Bellino (**17**). Il se forme intermédiairement un sel de carboxy-2′ hydroxy-2 chalcone *5* qui se cyclise en phtalide après acidification. Il s'agit donc d'une réaction d'aldolisation classique, semblable à celle ayant lieu lors de la synthèse des chalcones.

Népault a mis au point une méthode de synthèse des carboxy-2′ flavanones substituées à partir des phtalides en déterminant l'alcalinité et la température convenables (**18**). Dans ces conditions, les phtalides se transforment directement en carboxy-2′ flavanones sans

qu'il soit nécessaire d'isoler les chalcones intermédiaires. Il a ainsi établi l'analogie existant entre les *o*-hydroxychalcones non carboxyliques et les *o*-hydroxychalcones carboxyliques.



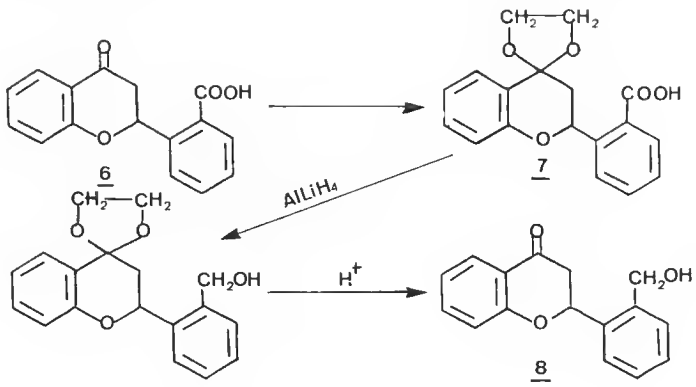
Nous avons appliqué cette méthode et obtenu l'*ortho*-hydroxy-2′ phénacyl-3 phtalide *4*. Celui-ci, par traitement avec un équivalent de soude, donne la carboxy-2′ flavanone *6*.

La structure de ce composé a été établie par les données spectrales. Le spectre IR comporte deux bandes carbonyles à 1 710 cm^{-1} pour le carbonyle acide et à 1 660 cm^{-1} pour le carbonyle cétonique. Le spectre de RMN montre un doublet de doublet à $\delta = 6{,}54$ ppm pour le proton en 2 et un multiplet centré à $\delta = 3$ ppm pour les hydrogènes vicinaux en 3 ($J_{H\text{-}2,\ H\text{-}3\ \beta} = 4$ Hz, $J_{H\text{-}2,\ H\text{-}3\ \alpha} = 12$ Hz et $J_{H\text{-}3\ \alpha,\ H\text{-}3\ \beta} = 17$ Hz).

2. Réduction en hydroxyméthyl-2′ flavanone

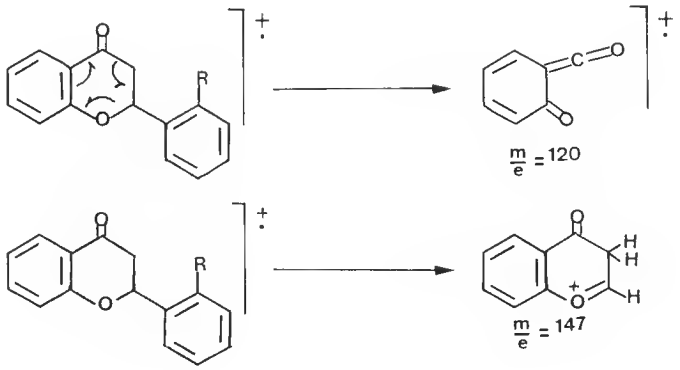
La principale difficulté consiste à épargner la fonction cétonique en 4 et à ne réduire que le groupement carboxylique en 2′. Pour cela, nous avons protégé le carbonyle en 4 par un groupement dioxolanne. Celui-ci s'obtient en traitant la carboxy-2′ flavanone *6* par l'éthylèneglycol en présence d'acide *para*-toluène sulfonique. L'acétal *7* est alors réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofuranne.

Il suffit alors de traiter le produit obtenu par l'acide sulfurique dilué pour régénérer le groupement cétonique en 4.



On isole ainsi un composé cristallisé *8* qui ne présente plus en infrarouge la bande carboxylique à 1 710 cm^{-1}, seule subsiste celle à 1 660 cm^{-1} du carbonyle cétonique. En RMN la présence d'un singulet à $\delta = 5{,}47$ ppm (CH_2-OH) indique que nous avons bien obtenu l'hydroxyméthyl-2′ flavanone *8*.

La structure de ce composé *8* est confirmée par l'analyse de son spectre de masse. Il fait apparaître l'ion moléculaire à m/e = 254 et on observe deux fragmentations essentielles, caractéristiques des flavanones (**19**). L'une correspond à la coupure de la liaison en α de l'oxygène hétérocyclique et conduit à l'ion m/e = 147 ; l'autre est une rupture du type rétro Diels-Alder qui donne l'ion m/e = 120. Ces deux fragmentations se retrouvent pour le composé *6*.



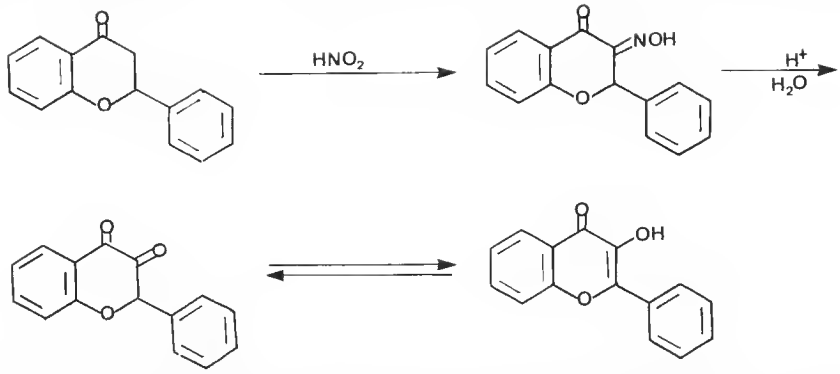
3. Synthèse de l'oxyméthano-3,2′ flavone 1

La dernière étape pour obtenir le système dihétérocyclique cherché impliquait nécessairement l'oxydation en 3 de l'hydroxyméthyl-2′ flavanone *8*.

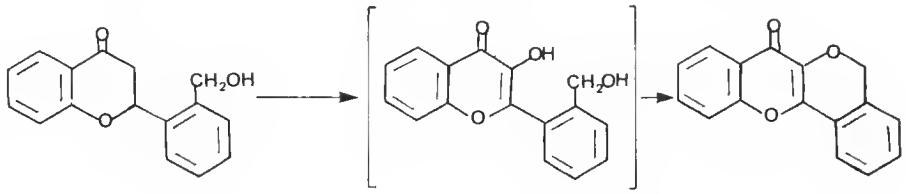
Plusieurs méthodes sont décrites pour oxyder les flavanones en flavonols. Ainsi la méthoxy-6 flavanone et l'hydroxy-6 flavanone en milieu basique sont oxydées par l'eau oxygénée à 30 % respectivement en méthoxy-6 et en hydroxy-6 flavonol-3 (**20**). Algar et coll. ont traité la benzylidène-3 flavanone par le permanganate de potassium et obtenu l'hydroxy-3 benzoyl-3 flavanone, cette dernière, par chauffage dans la potasse, conduit au flavonol (**21**). Kostanecki et coll. (**22**) ont étendu aux composés flavoniques une réaction très générale donnant accès aux α-dicétones ; ces auteurs emploient le nitrite d'isoamyle qui, en solution dans l'acide chlorhydrique, agit sous forme d'acide nitreux transformant la flavanone en monoxime d'α-dicétone, cette oxime est ensuite hydrolysée en flavonol.

Row et Seshadri (**23**) ont modifié cette méthode en évitant l'isolement de l'oxime intermédiaire, ce qui permet d'augmenter le rendement.

C'est ce dernier procédé que nous avons choisi d'appliquer. L'hydroxyméthyl-2′ flavanone *8*, traitée par le nitrite d'isoamyle en milieu chlorhydrique dans l'éthanol comme

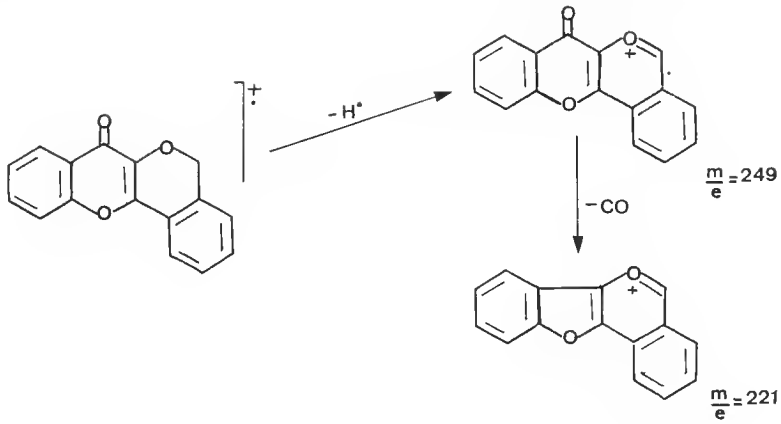


solvant, donne un composé cristallisé, correspondant à la structure *1* : [2] benzopyrano (4,3-b) [1] benzopyranone-7 (5H) ou oxyméthano-3,2′ flavone, sans isoler le flavonol intermédiaire.

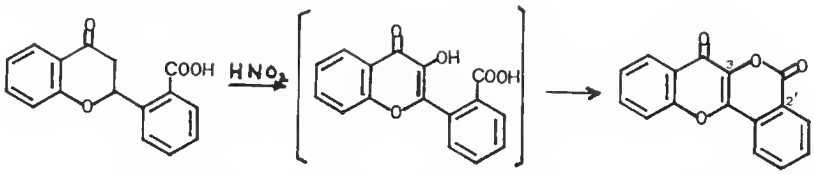


Il présente, en effet, en infrarouge une bande à 1 626 cm^{-1} correspondant à un carbonyle γ-pyronique. Son spectre de RMN montre un singulet à $\delta = 5{,}30$ ppm ($C\underline{H}_2$-O) ne permettant pas de différencier le produit ouvert du produit cyclisé.

C'est le spectre de masse, en plus du spectre infrarouge, qui établit que nous sommes bien en présence du produit cyclisé *1*, puisque nous observons le pic moléculaire à m/e = 250 ; les autres fragmentations sont la perte d'un atome d'hydrogène avec formation d'un ion pyrylium à m/e = 249 ($M^+ - 1$), puis la perte de CO donnant l'ion m/e = 221, suivant le schéma :



Népault a appliqué la même méthode d'oxydation aux carboxy-2′ flavanones et réalisé ainsi la synthèse de nombreuses oxycarbonyl-3,2′ flavones, sans isoler non plus le carboxy-2′ flavonol intermédiaire (**18**).



En conclusion, on voit que l'on peut obtenir le système dihétérocyclique cherché *1* en trois étapes par l'intermédiaire d'une carboxy-2′ flavanone et en utilisant des réactions relativement simples, avec un rendement global de l'ordre de 30 %.

Cette nouvelle méthode constitue une voie d'accès supplémentaire pour cette série de composés.

Remerciements

Nous remercions sincèrement M. Dorme, Directeur du Service de Microanalyse de l'Université Paris VI, MM. Davoust et Brouard qui ont effectué respectivement les spectres de RMN et de masse, ainsi que Mme Deschamps-Vallet et M. Bodo pour leurs conseils amicaux.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer 137E, en pastilles de KBr ; les spectres ultraviolets ont été réalisés sur un spectrophotomètre Beckman D.B. et ceux de résonance magnétique nucléaire sur un appareil Varian A60, les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm par rapport au TMS, la position des protons étant définie selon la numérotation des flavonoïdes. Les spectres de masse ont été effectués sur le spectrographe Thomson-Houston THN 208. Les points de fusion ou de décomposition, non corrigés, sont déterminés sur microscope à platine chauffante Kofler.

L'*ortho*-hydroxy acétophénone et l'acide formyl-2 benzoïque sont des produits commerciaux.

Ortho-hydroxyphénacyl-3 phtalide *4* $C_{16}H_{12}O_4$

On met en suspension dans 20 cm³ d'éthanol 1,4 g (0,01 mole) de l'ortho-hydroxy acétophénone et 1,5 g (0,01 mole) d'acide formyl-2 benzoïque auquels on ajoute 3 g de potasse dissous dans 6 cm³ d'eau. La masse réactionnelle est agitée pendant 20 h à température ambiante puis la solution rouge vif obtenue est diluée avec de l'eau glacée et acidifiée par de l'acide chlorhydrique 6N. Après quelques heures de repos au réfrigérateur, on filtre le précipité formé qui est recristallisé dans l'éthanol.

Solide incolore fondant à 148°C. Rdt : 60 %

IR : $\nu_{C=O}$ = 1 626 cm⁻¹ (C = O chélaté) $\nu_{C=O}$ = 1 740 cm⁻¹ (C = O lactonique)

Analyse : Calc. % C : 71,63 H 4,51
Tr. % : 71,80 4,19
UV : λ_{max} = 258, 328
RMN : ($CDCl_3$) : δ ppm : 3,6(m)2H, CH_2 ; 6,16(t)1H, H-3 ; 6,82 à 8,02 (massif arom.) 8H
Masse : m/e : 268.

Carboxy-2′ flavanone *6* $C_{16}H_{12}O_4$

On chauffe à reflux pendant 4,5 heures 2,7 g (0,01 mole) de phénacyl-3 phtalide *4* avec 34 cm³ de soude aqueuse à 15 % et 15 cm³ d'éthanol. Après avoir chassé l'éthanol sous vide, on dilue la solution avec de l'eau glacée et on acidifie par l'acide chlorhydrique 6N. Le précipité formé se dissout presque totalement dans le bicarbonate de sodium aqueux ; le faible résidu insoluble est éliminé par filtration (c'est le phtalide de départ) et la solution bicarbonatée est à nouveau acidifiée. Le précipité formé est filtré puis recristallisé dans le benzène
C'est un solide incolore qui cristallise sous forme d'aiguilles fondant à 185°C
IR : $\nu_{C=O}$ = 1 710 cm⁻¹ (C = O acide) $\nu_{C=O}$ = 1 660 cm⁻¹
Analyse : Calc. % C : 71,63 H 4,51
Tr. % 71,52 4,30
UV : λ_{max}(nm) : 320 (ε = 2,62 10³) ; 250 (ε = 7,36 10³) ; 217 (ε = 1,18 10³)
inflexion à 278
RMN ($CDCl_3$) : δppm : 3 (m) 2H, H-3α et H-3β ($J_{H-3\alpha, H-3\beta}$ = 17 Hz $J_{H-2, H-3}$ = 12 Hz
$J_{H-2, H-3\beta}$ = 4Hz) ; 6,54 (d de d) 1H, H-2 ; 7 à 8,40 (massif arom.) 8H
Masse : m/e : 268 ; m/e : 120 ; m/e : 92.

Hydroxyméthyl-2′ flavanone *8* $C_{16}H_{14}O_3$

Une solution de carboxy-2′ flavanone *6* 1,25 g (4,7 10⁻³ mole) et d'acide paratoluène sulfonique (60 mg) dans l'éthylène glycol (35 cm³) est distillée à 57°C, sous 0,6 mm pendant trois heures. La solution est ensuite extraite avec de l'éther sec (50 cm³) additionnée de pyridine. La solution incolore est ensuite évaporée sous vide. Le résidu, constitué par l'acétal, dissous dans le tétrahydrofurane anhydre, est réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium (0,9 g) pendant six heures. La solution acidifiée est extraite à l'éther lavée jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et concentrée. Le résidu est un liquide huileux qui, traité par de l'acide sulfurique 5N à 30° donne un solide jaune. Recristallisation dans le benzène. Cristaux incolores sous forme de prismes fondant à 154-155°C IR : ν C=O : 1 670 cm⁻¹ (C = O cétone) ν_{OH} = 3 350 cm⁻¹
Analyse : Calc. % : C 75,57 H 5,55
Tr. % : 75,62 5,40
RMN ($CDCl_3$ + DMSO) : δppm : 3,20(m) 2H, H-3α et H-3β ; 5,47 (s) 3H, CH_2 et OH en un seul pic ; 5,96 (d de d) 1 H, H-2 ($J_{H-2, H-3\alpha}$ = 10 Hz $J_{H-2, H-3\beta}$ = 7 Hz).
Masse : m/e : 254

Oxyméthano-3,2′ flavone *1* $C_{16}H_{10}O_3$

On dissout 1 g (3,9.10⁻³ moles) d'hydroxyméthyl-2′ flavanone *8* dans 80 cm³ d'éthanol bouillant. En maintenant l'ébullition, on ajoute alternativement et par petites portions 40 cm³ d'acide chlorhydrique pur et 6 cm³ de nitrite d'isoamyle (fraîchement préparé **24**). On abandonne ensuite la solution pendant six heures à la température ambiante ; le précipité obtenu en ajoutant 10 cm³ d'eau à la solution est filtré puis lavé à l'eau. Recristallisation dans l'éthanol
Cristaux jaunes fondant à 180°C. Rdt : 30 %
IR : $\nu_{C=O}$ = 1 640 cm⁻¹ (γ pyrone)
Analyse : Calc. % : C 76,79 H 4,03
Tr. % : 76,46 4,23

UV : λ_{max} (nm) : 350 ($\varepsilon = 1{,}3\ 10^4$) ; 307 ($\varepsilon = 9{,}6\ 10^3$) ; 242 ($\varepsilon = 1{,}55\ 10^4$)
RMN ($CDCl_3$) : δppm : 5,30 (s) 2 H, OCH_2 ; 7 à 8 (massif arom.) 7H ; 8,28 (s) 1 H, H-5
Masse : M^+ : m/e : 250 ; m/e : 249 (M^+-H) ; m/e : 221 [$(M-1)^+$-CO]

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. S. E. Drewes et D. G. Roux, *J. chem. Soc.*, ser. C, 1967 : 1407.
2. E. V. Brandt, D. Ferreira et D. G. Roux, *Chem. Comm.*, 1971 : 116.
3. O. R. Gottlieb et J. Rego de Souza, *An. Acad. bras. Cien.* (Suppl.), 1970, **42** : 65. (*Chem. Abstr.*, 1971, **75** : 72457a) et *Phytochemistry*, 1972, **11** : 2841.
4. O. R. Gottlieb et J. Rego de Souza, *Phytochemistry*, 1974, **13** : 1229.
5. M. Meyer-Dayan, B. Bodo, J. Andrieux et D. Molho, *Bull. Soc. chim.*, 1975 : 2527.
6. M. Meyer-Dayan, Thèse de 3e Cycle, février 1976, Paris VI.
7. M. Meyer-Dayan, C. Deschamps-Vallet, B. Bodo et D. Molho, *Bull. Mus. natn. Hist. nat., Paris*, 3e sér., nov.-déc. 1976, n° 422.
8. A. C. Waiss jr et J. Corsé, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87** : 2068.
9. T. Matsura et H. Matsushima, *Tetrahedron*, 1968, **24** : 6615.
10. T. Matsura, T. Takemoto et R. Nakashima, *Tetrahedron*, 1973, **29** : 3337.
11. T. A. Geissman, Chemistry of flavonoids Compounds, Pergamon Press, London, 1962, p. 308.
12. J. Neu, *Arch. Pharm.*, 1962, **295** : 1.
13. a. S. von Kostanecki, S. Levi et J. Tambor, *Ber.*, 1899, **32** : 326.
    b. S. von Kostanecki et S. Oderfeld, *Ber.*, 1899, **32** : 1926.
    c. L. Reichel, W. Burkhart et K. Muller, *Ann. Chem.* 1942, **550** : 146.
14. S. von Kostanecki, V. Lampe et J. Tambor, *Ber.*, 1904, **37** : 786.
15. J. W. Clark-Lewis, R. W. Jenison et V. Nair, *Austral. J. Chem*, 1968, **21** : 3015.
16. C. Eneback et J. Grippenberg, *Acta chem. scand.*, 1957, **11** : 866.
17. P. Venturella et A. Bellino, *Ann. chim.* (Roma), 1960, **50** : 907.
18. G. Nepault, Thèse Doc. Sci. Phys., 20.II.1970, Paris, n° AO 4092.
19. S. E. Drewes, Chroman and related compounds, Progress in mass spectrometry, H. Budzikiewicz Ed., Verlag Chem., Weinheim, 1974, vol. II, p. 58.
20. R. Row et C. Someswara Rao, *Current Sci. India*, 1956, **25** : 393.
21. J. Algar et I. P. Carey, *Proc. roy. irish Acad.*, 1937, **B44** : 37.
22. S. von Kostanecki, V. Lampe et J. Tambor, *Ber.*, 1904, **37** : 1402.
23. R. L. Row et T. S. Seshadri, *Proc. indian Acad. Sci.*, 1945, **21**A : 130. — S. Rajagolopan, L. R. Row et T. R. Seshadri, *Proc. indian Acad. Sci.*, 1946, **23**A : 97.
24. Organic Syntheses, J. Wiley Ed., New York, 1946, **2** : 109.

Manuscrit déposé le 15 septembre 1977.

Bull. Mus. natn. Hist. nat., Paris, 3e sér., nº 509, nov.-déc. 1977,
Sciences physico-chimiques 18 : 113-122.

Achevé d'imprimer le 28 avril 1978.

IMPRIMERIE NATIONALE

7 564 004 5

Recommandations aux auteurs

Les articles à publier doivent être adressés directement au Secrétariat du *Bulletin du Muséum national d'Histoire naturelle*, 57, rue Cuvier, 75005 Paris. Ils seront accompagnés d'un résumé en une ou plusieurs langues. L'adresse du Laboratoire dans lequel le travail a été effectué figurera sur la première page, en note infrapaginale.

Le *texte* doit être dactylographié à double interligne, avec une marge suffisante, recto seulement. Pas de mots en majuscules, pas de soulignages (à l'exception des noms de genres et d'espèces soulignés d'un trait).

Il convient de numéroter les *tableaux* et de leur donner un titre ; les tableaux compliqués devront être préparés de façon à pouvoir être clichés comme une figure.

Les *références bibliographiques* apparaîtront selon les modèles suivants :

Bauchot, M.-L., J. Daget, J.-C. Hureau et Th. Monod, 1970. — Le problème des « auteurs secondaires » en taxionomie. *Bull.-Mus. Hist. nat., Paris*, 2e sér., 42 (2) : 301-304.

Tinbergen, N., 1952. — The study of instinct. Oxford, Clarendon Press, 228 p.

Les *dessins* et *cartes* doivent être faits sur bristol blanc ou calque, à l'encre de chine. Envoyer les originaux. Les *photographies* seront le plus nettes possible, sur papier brillant, et normalement contrastées. L'emplacement des figures sera indiqué dans la marge et les légendes seront regroupées à la fin du texte, sur un feuillet séparé.

Un auteur ne pourra publier plus de 100 pages imprimées par an dans le *Bulletin*, en une ou plusieurs fois.

Une seule épreuve sera envoyée à l'auteur qui devra la retourner dans les quatre jours au Secrétariat, avec son manuscrit. Les « corrections d'auteurs » (modifications ou additions de texte) trop nombreuses, et non justifiées par une information de dernière heure, pourront être facturées aux auteurs.

Ceux-ci recevront gratuitement 50 exemplaires imprimés de leur travail. Ils pourront obtenir à leur frais des fascicules supplémentaires en s'adressant à la Bibliothèque centrale du Muséum : 38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, 75005 Paris.

MUSEUM
NATIONAL
D'HIST.NAT.